Lane Medical Library

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Hexal, Neohexal und Pyridium als Harndesinfiziens.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilian-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Hermann Ahuis

aus

Borkum (Nordseebad).

Würzburg 1929

Druck: Buchdruckerei H. Saade, Osterholz-Scharmbeck

Referent: Professor Dr. Bogendörfer.

Das Streben der Behandlung der durch Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen des Körpers als Ganzem und dabei natürlich auch besonders der Harnwege, muß immer darauf gerichtet sein, die Erreger am Orte ihrer Wirksamkeit zu schwächen, sie, wenn möglich, schon dort abzutöten. Es ist verständlich, daß dieses Ziel nicht leicht zu erreichen sein wird, denn 1. ist dazu erforderlich, das wirksame Agens in genügend starker Konzentration am Orte der Entzündung anzusammeln, 2. aber darf es dabei keinen schädlichen Einfluß auf die Organe im allgemeinen und auf die schon durch die Tätigkeit der Bakterien oder ihrer Toxine gereizte und in ihrer Widerstandsfähigkeit herabgesetzte Körperstelle im besonderen ausüben. Mit Ehrlichs Worten: „die Heilmittel müssen bakteriotrope, aber keine organotropen Wirkungen entfalten."

Während man früher die bakteriellen Erkrankungen mit Balsamicis zu bekämpfen suchte, bemüht sich heute die chemische Industrie, sicher bakterizid und desinfizierend wirkende chemische Präparate herzustellen. Besonders auch auf dem Gebiete der Harnantiseptika macht sich dieses Streben bemerkbar. Nach Davis, Whaite und Leonard soll ein ideales Harnantiseptikum folgenden Anforderungen genügen: „Es soll chemisch stabil und nicht giftig sein, es darf die Harnwege nicht reizen und soll selbst in starker Verdünnung eine antiseptische Wirkung ausüben und zwar unabhängig von der Reaktion des Harnes. Es soll zum größten Teil durch die Nieren ausgeschieden werden, und zwar in so genügender Konzentration, daß es eine örtliche antiseptische Wirkung ausüben kann, und in der Weise, daß eine ununterbrochene antiseptische Wirkung erreicht wird. Es soll per os anwendbar sein."

Von Nikolaier ist als erstem das Hexamethylentetramin in die Therapie, besonders die Therapie der bakteriellen Erkrankungen der Harnwege, eingeführt worden. Seine bakterizide Eigenschaft beruht auf der Abspaltung des Formaldehyds. Aber dieses Präparat, das unter dem Namen „Urotropin" in den Handel kam, erfüllte nicht all die Bedingungen, die an ein ideales Harndesinfiziens zu stellen sind, besonders war seine Wirksamkeit nicht unabhängig von der Reaktion des Harnes. Das Hexamethylentetramin spaltet nur in saurem Harn das wirksame Formaldehyd ab, es war also bei alkalisch reagierendem Harn neben ihm noch immer die Ordination einer Säure notwendig. Diesen Fehler des Urotropin stellte die chemische Fabrik J. D. Riedel A.-G. ab, indem sie ein Präparat herstellte, das neben dem Hexamethylentetramin noch eine Säure enthielt.

Das „Hexal" (Riedel) ist sulfosalicylsaures Hexamethylentetramin, eine Verbindung von äquivalenten Mengen Hexamethylentetramin und Sulfosalicylsäure. Diese Verbindung ist in ihrer Wirksamkeit unabhängig von der Reaktion des Harnes. Sie verbindet in sich die bakterizide Wirkung des Hexamethylentetramins mit der adstringierenden und sedativen Wirkung der Sulfosalicylsäure. Das „Neohexal" (Riedel) hat fast dieselben Wirkungen wie das Hexal. Es unterscheidet sich von diesem chemisch dadurch, daß in ihm zwei Moleküle Hexamethylentetramin mit einem Molekül Sulfosalicylsäure verbunden sind, in ihm also die Sulfosalicylsäure etwas schwächer ist. Die Pyridium-Corporation, New York, hat ein neues Harnantiseptikum in den Handel gebracht, das „Pyridium". Pyridium ist ein kolloidales Kondensationsprodukt von salzsaurem β und γ-Phenyl = azo—α—α— diamino = pyridin. Das Pyridium ist ein feines rotes Pulver. Nach der Einnahme von Pyridium bekommt sauer reagierender Harn eine rote Farbe. Bei alkalisch reagierendem Harne tritt diese Färbung von selbst nicht auf, kann aber durch Zusatz von etwas Säure hervorgerufen werden. Die Wirksamkeit des Pyridiums ist dabei aber vollkommen unabhängig von der Reaktion des Harnes, sie wird in gleicher Weise und Stärke sowohl in sauerem als auch in alkalischem Harne entfaltet. Pyridium wird durch den Urin zum größten Teile unverändert ausgeschieden.

Bei Untersuchungen über die desinfizierende und bakterizide Wirkung eines Antiseptikums stehen mehrere Wege zur Verfügung. Man kann die Wirkung dadurch prüfen, daß man das Mittel in verschiedenen Konzentrationen auf Bakterienaufschwemmungen einwirken läßt. Um nun diese Versuche möglichst den Bedingungen anzugleichen, die im menschlichen Körper bestehen, wird man den Bakterien einen Nährboden geben, der ihnen auch im Körper zur Verfügung steht. So wird man Versuche mit dem Bacterium coli zweckmäßig in einer Aufschwemmung dieses Bacterium in steril entnommenem Urin eines gesunden Menschen anstellen. — Ein anderer Weg ist der des Körperversuches. Man läßt einen gesunden Menschen das zu untersuchende Mittel einnehmen, sammelt den Urin, in dem ja das Mittel zum größten Teile wieder ausgeschieden wird, und impft diesen steril gewonnenen Urin mit Bakterien. Zweckmäßig läßt man das Mittel des abends einnehmen. Im Nachturin wird dann die Gesamtmenge des Mittels, soweit überhaupt eine 100%ige Ausscheidung in Frage kommt, ausgeschieden werden. Aus der Menge des eingenommenen Mittels und der des ausgeschiedenen Urins läßt sich dann die annähernde Konzentration leicht berechnen. Wenn die Versuchsperson außerdem während der Versuchszeit annähernd die gleichen Lebensbedingungen einhält, so wird man ziemlich gleiche Bedingungen für die Versuchsreihen herstellen können. Daß diesen Wegen immer Mängel anhaften, weil

sie niemals ein wahrheitsgetreues Bild der Verhältnisse im Körper geben können, ist natürlich. Zu informatorischen Untersuchungen über die Wirksamkeit von Arzneimitteln aber müssen sie genügen. — Die erste Untersuchungsmethode hat zwar den Vorteil, daß man bei ihr mit genau festgestellten Konzentrationen arbeiten kann, während sie gegenüber der zweiten den Nachteil hat, daß die vielleicht auftretenden Nebenwirkungen des Arzneimittels auf den Organismus nicht in Erscheinung treten können.

Bei meinen, im bakteriologischen Laboratorium der Medizinischen und Nervenklinik der Universität zu Würzburg, ausgeführten Versuchen über die bakterizide Wirkung verschiedener Harndesinfizientien habe ich mich des zweiten Weges, also des Körperversuchs, bedient. Der Grund zur Wahl dieses Weges war folgender. Das Pyridium ist in kaltem Wasser nicht löslich, in siedendem Wasser löst es sich zwar leichter, doch ist es nicht möglich, genügend starke Konzentrationen herzustellen, da es sich beim Erkalten der Lösung z. T. wieder in Flockenform ausscheidet. Eine annähernd genaue Konzentrationsbestimmung des Mittels ist aus diesem Grunde nicht zu erreichen. Die Flockenbildung läßt außerdem die Möglichkeit zu, daß bei Zusatz der Pyridiumlösung zu dem mit Bakterien beimpften Urin, die Bakterien sich an die Flocken anlagern, von ihnen mit zu Boden gerissen werden und in dem sich so bildenden Bodensatz in ihrem Wachstum nicht gehemmt werden. Trotzdem könnte bei Ueberimpfen einer kleinen Menge dieser Lösung auf Nährboden ein falsches Bild sich ergeben, indem sich auf dem Nährboden nur wenige Keime entwickeln würden, da ja die Mehrzahl der Bakterien im Bodensatze des Reagensglases sich befindet. Die Entnahme der Impfmenge geschieht zwar nach kräftigem Durchschütteln, bei der geringen Impfmenge würden aber nur wenige Flocken mit den ihnen anhaftenden Bakterien mitentnommen werden, das sich ergebende Bild würde also ein ganz anderes sein, als wenn man die Impfmenge einer homogenen Aufschwemmung entnimmt. — Wenn man nun aber das Mittel den Organismus passieren läßt, vermeidet man die Flockenbildung und kann, wie oben ausgeführt, da das Mittel zum größten Teil unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, mit annähernd bekannten Konzentrationen arbeiten. Wenn meine Versuche nun vergleichend für die bakterizide Wirkung verschiedener Harnantiseptika sein sollten, so ergab sich daraus die Notwendigkeit, immer unter den gleichen Bedingungen zu arbeiten. Die Versuche mit Hexal und Neohexal wurden also auch auf dem Wege des Körperversuches, also nach dem Passieren des Mittels durch den Organismus, angestellt. Zu allen Versuchen wurde der Urin derselben Versuchsperson verwendet. Der Urin wurde nicht, wie man, um seine Sterilität sicherzustellen, fordern könnte, mit dem Katheter entnommen, sondern als Strahlenurin in einem sterilen Gefäß aufge-

fangen. Die Tatsache, daß keine der bei jedem Versuche zur Kontrolle aus dem Urin ohne Bakterienzusatz hergestellten Platten Bakterienwachstum zeigte, beweist, daß der Strahlenurin bei Beobachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln in seiner Sterilität dem steril durch Katheter entnommenen Urin im vorliegenden Falle praktisch gleichgestellt werden kann. — Die Einschaltung einer Pause von mindestens 72 Stunden zwischen den einzelnen Versuchen sollte die Gewähr dafür geben, daß es sich in jedem Falle, bei jedem Versuche nur um die für diesen Versuch bestimmte Konzentration handelte. Man kann wohl ohne weiteres annehmen, daß in diesen 72 Stunden zwischen der Einnahme der ersten Dosis und der folgenden die gesamte erste Dosis wieder ausgeschieden worden war. Dieses besonders, da es sich doch immer nur um geringe Dosen, im Höchstfalle 1,5 gr desselben Mittels handelte. — Zwischen den einzelnen Versuchsreihen, d. h. also vor Uebergang zu einem neuen Mittel wurden aber noch größere Pausen eingelegt.

Wenn sich auch bei dieser Versuchsanordnung die Konzentration des Mittels nicht genau berechnen läßt, da 1. die eingenommene Dosis nicht zu 100% ausgeschieden werden wird, 2. aus unbekannten Gründen einmal eine Verzögerung in der Ausscheidung eintreten kann, so daß der Nachturin noch nicht die ganze Menge der unter normalen Umständen ausgeschiedenen Versuchsmenge enthält und 3. Schwankungen in der Menge des Nachturins bestehen, so kann man doch annähernd die Konzentration bestimmen. Ich habe in den folgenden Tabellen die annähernde Konzentration in der Weise errechnet, daß ich immer eine Urinmenge von 400 cm^3 der Berechnung zu Grunde legte. Wie bereits oben erwähnt, werden sich große Unterschiede in der ausgeschiedenen Urinmenge dadurch vermeiden lassen, daß die Versuchsperson während der Versuchszeit die gleichen Lebensbedingungen beibehält, vor allen Dingen in der Aufnahme von Flüssigkeiten. Geringere Schwankungen werden sich dabei natürlich trotzdem immer ergeben.

Um Fehlerquellen, soweit dies überhaupt bei den den Verhältnissen im Organismus doch immerhin nur angenäherten Verhältnissen der Versuchsmethoden möglich ist, auszuschalten, überzeugte ich mich in Vorversuchen von den Beziehungen zwischen dem Wachstum der Bakterien und der Azidität des Urins. Zu diesem Zwecke wurden gleiche Urinmengen verschiedener Azidität mit gleichen Mengen einer Aufschwemmung von Bacterium coli in steriler physiologischer Kochsalzlösung beimpft. Durch Zugabe von $^n/_{10}$ Salzsäure stellte ich mir von demselben sterilen Urin gleiche Portionen mit dem pH 6,6; 6,4; 5,8; 5,6 und 5,4 her. Die Bestimmung des pH erfolgte mit dem Michaelis'schen Komparator (Indikatorenreihe). Nachdem diese Mischungen von Bakterienaufschwemmung und Urin 24 Stunden im Brutschrank bei Körpertemperatur belassen

worden waren, wurden damit Mischplatten hergestellt. Je 8 cm^3 sterilen Agars wurden mit je 0,5 cm^3 der Aufschwemmung vermischt und dann zu Platten gegossen. Nach abermals 24 Stunden in Brutschrankwärme von 37,5° wurde die Durchschnittskeimzahl/cm^3 der Platten bestimmt. Die Ergebnisse waren annähernd gleich, die Differenzen lagen innerhalb der Fehlergrenzen, die vorher dadurch experimentell festgestellt worden waren, daß 10 Mischplatten aus je 8 cm^3 Agar und je 0,5 cm^3 einer Mischung derselben Coliaufschwemmung und derselben Menge eines Urins von p_H = 6,6 hergestellt wurden. Das Ergebnis dieser Untersuchung steht in Uebereinklang mit Bogendörfers Untersuchungen, der zeigte, „daß eine nennenswerte Beeinträchtigung der Lebensvorgänge der Coli-Keime erst bei einem p_H = 4,8 nach 12- und 24stündiger Einwirkung erfolgt". Nach diesen Feststellungen erübrigte es sich im weiteren Verlauf der Versuche, Rücksicht auf die Azidität des Urins zu nehmen, da ein p_H = 4,8 nicht erreicht wurde.

Die Versuche über die bakterizide Wirkung der Harnantiseptika wurden nun in folgender Weise angestellt. Nach der Einnahme eines Mittels, die immer abends erfolgte, wurde der Nachturin steril gesammelt. Von diesem Urin wurden jedesmal je 5 gleiche Portionen von 10 cm^3 in sterile Reagensgläschen gefüllt. Von einer Reinkultur Bacterium coli wurde ¼ Platinöse voll entnommen und in 20 cm^3 steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Nach gründlichem Durchschütteln dieser Aufschwemmung wurden dann verschiedene Mengen davon in die Reagensgläschen übertragen. Bei jedem Versuch enthielt Gläschen I den Kontrollurin, ihm wurde also keine Coli-Aufschwemmung zugesetzt, Gläschen II wurde mit 2,5 cm^3, Gläschen III mit 5,0 cm^3, Gläschen IV mit 10,0 cm^3 der Coli-Aufschwemmung versetzt, während in Gläschen V ¼ Oese der Coli-Reinkultur aufgeschwemmt wurde. Die Gläschen wurden nach dem Beimpfen kräftig durchgeschüttelt, ebenfalls jedesmal vor Entnahme einer Probe zur Herstellung von Agarplatten, und wurden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Ueberimpfung auf Agarplatten zur Feststellung der Wachstumsbeeinträchtigung oder Abtötung erfolgte in allen Versuchsreihen in gleicher Weise. Nach bestimmten Zeiten wurden den verschiedenen Gläschen immer je 0,5 cm^3 Flüssigkeit entnommen und mit je 8 cm^3 sterilen Agar gründlich vermischt zur Platte gegossen. Die Platten wurden dann 24 Stunden in Brutschrankwärme von 37,5° belassen, und dann der Durchschnittsgehalt der Platten an Keimen/cm^3 festgestellt, sowie die Wachstumsbeeinträchtigung der Keime. Auf die bei dieser Versuchsanordnung sich ergebende Fehlerquelle hat Brinkmann hingewiesen: „Es ist dabei nicht genügend berücksichtigt, daß beim Abimpfen der mit dem Antiseptikum versetzten Bakterienaufschwemmungen mit den Bakterien zugleich auch die desinfektorischen Agentien mit auf

die zu beimpfende Nährstoffplatte übertragen werden, und daß sich hier eine entwicklungshemmende Wirkung entfalten kann, die gewöhnlich schon bei sehr feinen Verdünnungen Platz greift. . . . In unserm Körper aber spielen sich zweifellos nebeneinander Abtötungs- und Hemmungswirkungen ab, so daß die Versuchsanordnung, wenn sie auch nicht ganz den strengen Regeln der für die Prüfung eigentlicher Desinfektionsmittel geltenden Lehre entsprechen sollte, doch einigermaßen den im Körper obwaltenden Verhältnissen gerecht wird. Zudem ist ein mit chemischem Desinfiziens imbibierter und in seiner Entwicklung gehemmter Keim für den infizierten Körper so gut wie kampfunfähig, über den die natürlichen Abwehrkräfte der Blut- und Gewebszellen über kurz oder lang obsiegen müssen." Der Einwand, daß kleine Mengen des Desinfiziens durch Ueberimpfen stören könnten, mag theoretisch eine gewisse Richtigkeit haben, praktisch aber erzielt man durch Zusatz irgendeines sog. Desinfiziens in einer so minimalen Menge, wie dies beim Ueberimpfen erfolgen kann, keine nachweisbar in Erscheinung tretende Beeinträchtigung des Keimwachstums.

Zur Feststellung des unter normalen Verhältnissen, d. h. ohne Zusatz eines Antiseptikums erreichten Bakterienwachstums, diente ein Vorversuch, der unter den gleichen, oben beschriebenen Versuchsanordnungen und -bedingungen angestellt wurde, wie die späteren Versuche bei Zusatz eines Antiseptikums. Die bei diesem Vorversuche erzielten Resultate waren nach 64 Stunden genau die gleichen wie nach 1 Stunde nach dem Ueberimpfen der Coli-Aufschwemmungen in den Urin. Die Keime waren kräftig, zeigten keine Wachstumsbeeinträchtigung, und durchschnittlich enthielt ein cm^3 der Platte etwa 14 große Keime.

In den nachfolgenden Tabellen bedeuten die Zeichen: +! ca. 14 Keime/cm^3; +++ ca. 9 Keime/cm^3; ++ ca. 6 Keime/cm^3; + ca. 3 Keime/cm^3; — kein Wachstum. Ein hinter das Zeichen gesetztes * bedeutet: Beeinträchtigung des Größenwachstums der Keime gegenüber der vorangegangenen Abimpfung, also eine eingetretene Entwicklungshemmung.

Tabelle I.

nach Einnahme von 0,3 gr
a) Pyridium
b) Hexal
c) Neohexal

Gläschen und Konzentration		nach 1h	nach 3h	nach 24h	nach 48h	nach 72h
I unbeimpft	a	—	—	—	—	—
	b	—	—	—	—	—
	c	—	—	—	—	—
II 0,06 % 1 : 1666	a	+!	+!	++*	++*	—
	b	+!	+!	+++*	++*	—
	c	+!	+!	+++*	++*	—
III 0,05 % 1 : 2000	a	+!	+!	+++*	+*	—
	b	+!	+!	+++*	++*	—
	c	+!	+!	+++*	++*	—
IV 0,0375 % 1 : 2666	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	+++*	++*	—
	c	+!	+!	+++*	++*	—
V 0,075 % 1 : 1333	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	+++*	++*	+*
	c	+!	+!	+++*	++*	—

Die vorstehende Tabelle I zeigt eine annähernd gleiche Wirkung der drei untersuchten Präparate. Bei den stärkeren Konzentrationen tritt allerdings schon hier eine etwas stärkere bakterizide Wirkung des Pyridiums zu Tage. Die Konzentrationen von 0,075% und 0,06% zeigen beim Pyridium neben einer, mit den beiden anderen Präparaten übereinstimmenden Entwicklungshemmung bereits nach 24h eine Verminderung der Keimzahl, also eine Abtötung. Da diese Erscheinung bei den stärkeren Konzentrationen übereinstimmend eingetreten ist, bei den geringeren dagegen nicht, darf sie wohl mit Recht auf die Wirksamkeit des Pyridiums bezogen werden, eine Fehlerquelle also ausgeschlossen werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der nachfolgenden Tabellen bekräftigt.

Da die Versuche in der Weise erfolgten, daß zunächst alle Versuchsreihen mit Pyridium, dann mit Hexal und zuletzt mit Neohexal durchgeführt wurden, zwischen den hier in einer Reihe unter a, b und c angeführten Versuchen also Wochen lagen, wäre vielleicht zur Erklärung der Tatsache, daß in Reihe V beim Hexal nach 72h noch Wachs-

tum vorhanden war, der von Brinkmann angegebene Grund, daß Resistenzschwankungen ein und desselben Stammes an verschiedenen Tagen eintreten können, heranzuziehen. Daß aber die stärkste Konzentration noch dieses Wachstum zeigt, die schwächeren nicht, obschon ja die Konzentrationen alle mit derselben Bakterienaufschwemmung erreicht worden waren, verbietet in diesem Falle diese Erklärung. Es muß daher wohl ein Versuchsfehler angenommen werden, und das um so mehr, da sonst in allen Reihen eine genaue Uebereinstimmung mit dem Neohexal besteht.

Tabelle II.

nach Einnahme von 0,5 gr
a) Pyridium
b) Hexal
c) Neohexal

Gläschen und Konzentration		nach 1h	nach 3h	nach 24h	nach 48h	nach 72h
I unbeimpft	a	—	—	—	—	—
	b	—	—	—	—	—
	c	—	—	—	—	—
II 0,1 % 1 : 1000	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	++*	++*	—
	c	+!	+!	++*	++*	—
III 0,083 % 1 : 1205	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	++*	++*	—
	c	+!	+!	++*	++*	—
IV 0,0625 % 1 : 1600	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	++*	++*	—
	c	+!	+!	++*	++*	—
V 0,125 % 1 : 800	a	+!	+!	++*	+*	—
	b	+!	+!	+++*	++*	—
	c	+!	+!	++*	++*	—

Die schon in Tabelle I auffallende etwas stärkere Wirkung des Pyridiums tritt auch in Tabelle II wieder zutage. Wieder besteht in Reihe V nach 24 Stunden ein Unterschied zwischen Hexal und Neohexal, der hier aber wohl als eine geringe Ueberlegenheit des Neohexals über das Hexal gedeutet werden kann.

Tabelle III.

nach Einnahme von 1,0 gr
a) Pyridium
b) Hexal
c) Neohexal

Gläschen und Konzentration		nach 1h	nach 3h	nach 24h	nach 48h	nach 72h
I unbeimpft	a	—	—	—	—	—
	b	—	—	—	—	—
	c	—	—	—	—	—
II 0,2 % 1 : 500	a	+!	+!*	++*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!	++*	—	—
III 0,16 % 1 : 625	a	+!	+!*	++*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!	++*	—	—
IV 0,125 % 1 : 800	a	+!	+!*	++*	—	—
	b	+!	+!	++*	—	—
	c	+!	+!	+*	—	—
V 0,25 % 1 : 400	a	+!	+!*	+++*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!	+++*	—	—

Schon nach dreistündiger Einwirkung zeigt sich in Tabelle III eine Entwicklungshemmung der Keime beim Pyridium, während sie beim Hexal und Neohexal erst nach der Abimpfung nach 24 Stunden sichtbar wird. Das Neohexal erweist in Reihe II, III und IV wieder seine geringe Ueberlegenheit über das Hexal. Die in Reihe IV nach 24 Stunden beim Neohexal plötzlich auftretende geringe Keimzahl ist wohl als ein Versuchsfehler anzusehen, da in den übrigen Reihen Gleiches nicht vorkommt.

Tabelle IV.

nach Einnahme von 1,5 gr

a) Pyridium
b) Hexal
c) Neohexal

Gläschen und Konzentration		nach 1h	nach 3h	nach 24h	nach 48h	nach 72h
I unbeimpft	a	—	—	—	—	—
	b	—	—	—	—	—
	c	—	—	—	—	—
II 0,3 % 1 : 333	a	+!	+++*	+*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!*	+++*	—	—
III 0,25 % 1 : 400	a	+!	+++*	++*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!*	+++*	—	—
IV 0,1875 % 1 : 532	a	+!	+++*	++*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!*	++*	—	—
V 0,375 % 1 : 266	a	+!	+++*	+*	—	—
	b	+!	+!	+++*	—	—
	c	+!	+!*	++*	—	—

Die geringere Anzahl der Keime beim Pyridium schon nach 3 Stunden beweist, daß Pyridium in diesen Konzentrationen nicht nur entwicklungshemmend, sondern auch schon abtötend wirkt. Neohexal zeigt nach 3 Stunden eine Beeinträchtigung der Entwicklung der Bakterien, während diese beim Hexal erst wieder nach dem Abimpfen nach 24 Stunden sichtbar wird.

In den vorliegenden Tabellen ist für alle Versuche in der ersten Rubrik dieselbe Keimzahl eingesetzt worden. Es ist selbstverständlich, daß zwischen den einzelnen Platten Unterschiede bestanden, ich habe sie aber der Uebersicht halber umgerechnet, da ja dadurch keine Beeinflussung des Ergebnisses erfolgt. Diese Umrechnung bezieht sich natürlich nur auf die Zahl der Keime, nicht auf die eingetretene Wachstumsschädigung.

Bei einer kritischen Prüfung der Tabellen muß auffallen, daß bei gleichen Konzentrationen desselben Mittels in den einzelnen Rubriken verschiedene Wirkungen erzielt wurden, z. B. in Tabelle II v und III iv, wo beide Male die Konzentration 0,125% oder 1 : 800 besteht. Ich glaube, diesen Unterschied folgendermaßen erklären zu können. In Tabelle II v handelt es sich um eine Aufschwemmung von Coli-Reinkultur direkt in Urin, in Tabelle III iv ist diese Konzentration dadurch erreicht, daß 10 cm^3 der Coli-Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung der Urinmenge zugesetzt wurden. Die Differenz ist vielleicht dadurch bedingt, daß das Bacterium coli in dem unverdünnten Urin ihm ansprechendere Bedingungen findet als in dem mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Urin. Brinkmann führt solche Diskrepanzen auf „die Schwankungen der Resistenz ein und desselben Stammes an verschiedenen Tagen" zurück.

Bei einer vergleichenden Betrachtung der Versuchsergebnisse, die in obigen Tabellen wiedergegeben sind, fällt zunächst auf, daß zwischen den drei untersuchten Präparaten Pyridium, Hexal und Neohexal kein wesentlicher Unterschied in ihrer bakteriziden Wirkung besteht. Solange es sich um geringere Mengen der Präparate handelte, die Konzentrationen also niedrig waren, können alle drei Präparate als beinahe gleichwertig angesehen werden. Eine Entwicklungsschädigung der Keime tritt überall nach Einnahme von 0,3 gr des Mittels gleichzeitig, nach dem Abimpfen nach 24 Stunden auf. Das Pyridium hat vor den beiden anderen Präparaten in Tabelle I einen kleinen Vorsprung, indem bei ihm schon eine größere Anzahl der Keime nach 24 Stunden nicht nur entwicklungsgehemmt, sondern sogar abgetötet ist, was sich durch die geringere Anzahl der Keime dokumentiert. Diesen Vorsprung behält es auch in den übrigen Tabellen bei. Am deutlichsten aber tritt dies erst in Tabelle III, also nach Einnahme von 1,0 gr der Präparate zutage. Schon nach 3 Stunden zeigt sich hier beim Pyridium eine Entwicklungsschädigung der Keime, während bei Hexal und Neohexal diese Schädigung erst nach dem Abimpfen nach 24 Stunden eintritt. Es kann natürlich aus diesen Tabellen nicht herausgelesen werden, daß das Pyridium den beiden anderen Präparaten nun gleichsam in seiner Wirksamkeit um 21 Stunden voraus sei. Auch bei Hexal und Neohexal mag wohl schon nach kürzerer Zeit eine Schädigung der Keime auftreten. Um das

festzustellen, hätte eine größere Zahl von Abimpfungen, etwa stündlich, erfolgen müssen. Zwischen den beiden Präparaten Hexal und Neohexal besteht, was ihre bakterizide Wirkung anbetrifft, eine kleine Differenz, die eine geringe Ueberlegenheit des Neohexal über das Hexal ausdrückt.

Wenn Versuche über die bakterizide Wirkung von Harnantisepticis, wie eingangs erwähnt, auch keinen genauen Schluß auf die im Organismus auftretenden Wirkungen zulassen, so glaube ich doch aus meinen Versuchen eine Folgerung auf die Ordination dieser Präparate ziehen zu können. Der Organismus kann sich der in ihrer Entwicklung geschädigten Keime besser erwehren, es ist daher nicht unbedingt nötig, daß die Bakterien nun sofort abgetötet werden, als vielmehr, daß sie in ihrer Entwicklung geschädigt werden. Es ist daher auch nicht nötig, daß die Präparate, die den Organismus in seinem Kampfe gegen die bakterielle Erkrankung unterstützen sollen, in sehr hohen Dosen gegeben werden. Wenn man eine bakterielle Erkrankung der Harnwege mit Antisepticis bekämpfen will, so wird es vor allen Dingen darauf ankommen, das Mittel so zu verordnen, daß es dauernd im Organismus und in Kontakt mit den zu bekämpfenden Bakterien vorhanden ist, und zwar in einer Konzentration, die entwicklungshemmend auf die Bakterien wirkt, bzw. die noch imstande ist, in ihrer Entwicklung bereits geschädigte Bakterien nun vollends abzutöten. Die beste Verordnungsweise wird also m. E. die sein, daß man zu Anfang eine höhere Dosis des Mittels, die bald entwicklungsschädigend wirkt, gibt, dann später geringere Dosen, in der Art, daß die anfängliche Konzentration des Mittels im Organismus ungefähr beibehalten wird. Ein Beispiel möge das erläutern. Die Tabelle III der Versuche zeigt, daß nach Einnahme von 1,0 gr Pyridium schon nach 3 Stunden eine Entwicklungshemmung der Bakterien eintritt. Man wird also zunächst einmal etwa 1,0—1,5 gr Pyridium verordnen. Die durch das Pyridium erzeugte Rotfärbung des Urins zeigt, daß das Pyridium etwa nach 12 Stunden vollständig wieder ausgeschieden worden ist. Bei einer der ersten Verordnung von etwa 1,0- 1,5 gr folgenden Verordnung von etwa 8stündlich je 0,3—0,5 gr wird man also fast immer annähernd dieselbe Konzentration des Mittels im Organismus beibehalten. — Die Versuche zeigen aber auch, daß in ihrer Entwicklung geschädigte Keime durch geringere Konzentrationen vollends abgetötet werden. Falls also durch irgendeine Ursache es geboten erscheinen sollte, noch geringere Dosen anzuwenden nach der ersten höheren Dosis so wird das vielleicht eine Verzögerung der Abtötung der Bakterien bedeuten, nicht aber ein Fehlschlagen der Behandlung, denn es wird nicht auf die fortdauernd bestehende gleiche Konzentration des Mittels ankommen, als vielmehr darauf, daß es immer, wenn auch in geringerer Konzentration, im Organismus und in Kontakt mit den

Bakterien ist. Beim Pyridium beweist die Färbung des Urins, daß das Mittel im Organismus vorhanden ist, beim Hexal und Neohexal kann man das Vorhandensein des Mittels im Urin leicht mit Eisenchlorid nachweisen, es erfolgt bei Vorhandensein eine Rotviolettfärbung.

Die Versuche haben gezeigt, daß alle drei untersuchten Präparate ungefähr in ihrer bakteriziden Eigenschaft gleichwertig sind, wobei eine gewisse Ueberlegenheit des Pyridiums über Hexal und Neohexal festgestellt werden konnte.

Abschließend läßt das Ergebnis der angestellten Versuche das Urteil zu, daß die drei untersuchten Präparate eine sehr wirksame Hilfe in der Behandlung bakterieller Erkrankungen der Harnwege sind. Aus der Literatur ist über diese drei Präparate, Pyridium, Hexal und Neohexal bekannt, daß sie nicht nur bei den Erkrankungen der Harnorgane, sondern auch bei der Bekämpfung anderer durch Bakterien hervorgerufener Erkrankungen des Körpers, z. B. bei der Gonorrhoe und bei Infektionskrankheiten wertvolle Hilfe leisten. Wenn das Pyridium dem Hexal und Neohexal auch wohl durch seine etwas stärkere bakterizide Wirksamkeit überlegen ist, so haben diese beiden Präparate dagegen den Vorteil, daß sie neben ihrer bakteriziden Wirkung eine stärkere sedative Wirkung ausüben. Man wird also, je nach der Art der Erkrankung, die Auswahl unter diesen Mitteln haben und von allen eine gute, den Organismus im Kampfe gegen die Bakterien unterstützende Wirkung erwarten können.

Wenn meine Untersuchungen, wie zugegeben werden muß, auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen können, dazu wäre, wie schon oben erwähnt, eine größere Anzahl von Versuchen, etwa stündliches Abimpfen, nötig gewesen, so hoffe ich doch, durch sie einen Beitrag zur Kenntnis der bakteriziden Wirkungen der zur Verfügung stehenden Harnantiseptika geliefert zu haben.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Aufgabe, Herrn Professor Dr. Bogendörfer meinen herzlichen Dank abzustatten für die Ueberlassung des Themas und seinen mir immer zur Verfügung stehenden Rat. Den chemischen Fabriken J. D. Riedel A.-G., Berlin, und C. F. Boehringer u. Söhne, Mannheim-Waldhof, bin ich zu Dank verpflichtet für die bereitwillige Ueberlassung der benötigten Versuchsmengen und der über die Präparate bestehenden Literatur.

Literatur.

Boer: Ueber Hexal bei Gonorrhoe und deren Komplikationen. Dermatologisches Zentralbl. XVI. Jahrgang Nr. 5.

Bogendörfer: Zur Frage der Säuretherapie bei Coli-Pyelitis.

Brinkmann: Experimentelle Studien zur keimwidrigen Wirksamkeit des Hexals und Neohexals im lebenden Organismus. Zeitschr. f. d. ges. experimentelle Medizin, Band XXXIX.

Brinkmann: Reagensglasstudien zur bakteriziden Wirksamkeit des Hexals und Neohexals. Zentralbl. f. Bakteriologie 1924 Heft 6.

Brinkmann: Die Hexal-(Neohexal-)Wirkung bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1924 Nr. 10.

Coglieviena: Zur Verwendung von Neohexal in der Therapie des Fleckfiebers. Med. Klinik 1917 Nr. 1.

Eschbaum: Meine Erfahrungen mit Hexal und Neohexal. Riedel-Archiv 1924 Heft 2.

Frank: Ueber die Einwirkung des Hexals auf die Infektionen der Harnwege. Münch. med. Wochenschr. 1912 Nr. 38.

Frank: Zur Frage der Desinfektionsbehandlung der Harnröhre. Riedel-Archiv 1914, Märzheft.

Grünbaum: Hexal, ein neues Blasen-Antiseptikum. Klin.-therap. Wochenschr. XXI. Jahrgang Nr. 23.

Herling: Erfahrungen mit Hexal. Fortschritte der Medizin 1927 Nr. 41.

Hirsch: Hexal und Neohexal in der Kinderpraxis. Deutsche med. Wochenschr. 1923 Nr. 52.

Jähnke: Ueber die interne Therapie der Krankheiten der ableitenden Harnorgane mit Hexal und Neohexal. Med. Klinik 1927 Nr. 12.

Katz: Hexal in der Frauenpraxis. Deutsche med. Wochenschr. 1914 Nr. 33.

Kirchberg: Erfahrungen bei Blasenschwäche und Harnträufeln mit Hexal „Riedel". Deutsche med. Wochenschr. 1919 Nr. 14.

Lane: Hexal bei Blasensteinen. Riedel-Archiv 1913 Nr. 4.

Liebe: Meine Erfahrungen mit Hexal in der Spezialpraxis. Fortschritte der Medizin 1921 Nr. 17.

Maier: Neohexal, ein Spezifikum gegen Grippe, besonders gegen Grippepneumonie. Riedel-Archiv 1921 Heft 1.

Mandel: Hexal-Neohexal. Klin.-therap. Wochenschr. 1920 Nr. 15/16.

Narath: Neohexal in der Urologie. Riedel-Archiv 1927 Heft 1.

Pyridium-Corporation, New York: Pyridium.

Rattner: Therapeutische Erfahrungen mit Hexal bei Harnleidenden. Aerztliche Standeszeitung „Die Heilkunde" 1914 Nr. 3.

Riedel A.-G., Berlin: Hexal.

Riedel A.-G., Berlin: Neohexal.

Rohden: Tuberkulosebehandlung mit Neohexal und mit Lipp springer Ozonlaugebadesalz. Med. Klinik 1924 Nr. 23.

Rose: Ueber Hexal und seine Anwendung in der Praxis. Fo schritte der Medizin 1921 Nr. 8.

Schauke: Unsere Erfahrungen mit Neohexal. Münch. me Wochenschr. 1923 Nr. 8.

Schmidt: Hexal in der Gonorrhoe-Behandlung. Riedel-Arch 1923 Heft 4.

Schneller: Meine Erfahrungen mit Hexal. Med. Klinik 1920 Nr.

v. Schnizer: Ueber Hexal. Fortschritte der Medizin 1914 Nr. 7.

Schultze: Zur Behandlung von Infektionskrankheiten mit Neohexa Riedel-Archiv 1921 Heft 1.

Seegers: Ueber Hexal. Berliner klin. Wochenschr. 1912 Nr. 38.

Steffen: Ueber Verbesserungen in der Hexal-Verabreichun Riedel-Archiv 1920 Heft 2.

Sternberg: Zur Behandlung der Grippe als Mischinfektio Wiener med. Wochenschr. 1927 Nr. 19.

Uhlicz: Ueber das sulfosalicylsaure Hexamethylentetramin. Oeste reichische Aerzte-Zeitung 1914 Nr. 11.

Weiß: Zur therapeutischen Anwendung des Hexals und des Ne hexals. Med. Klinik 1914 Nr. 42.

Wiese: Ueber Erfahrungen mit Neohexal (Riedel) in der Praxi Fortschritte der Medizin 1928 Nr. 11.

Lebenslauf.

Am 21. November 1902 wurde ich, Hermann Otto Ahuis, auf der Insel Borkum (Nordseebad) als Sohn des Lehrers Harm Ahuis und seiner Frau Elisabeth geb. Frey geboren. Nach dem Besuch der staatlich anerkannten Mittelschule zu Borkum trat ich Ostern 1918 in die Untersekunda des Realgymnasiums zu Leer (Ostfriesland) ein. Ostern 1922 legte ich an dieser Anstalt meine Reifeprüfung ab und bezog im Sommer-Semester 1922 die Universität Tübingen, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Zu Beginn des Winter-Semesters 1923/24 bezog ich die Universität Marburg (Lahn). Im Winter-Semester 1924/25 wurde ich durch Krankheit und äußere Verhältnisse gezwungen, mein Studium aufzugeben. Mit Beginn des Sommer-Semesters 1925 aber nahm ich das Studium wieder auf, bezog die Universität Würzburg, wandte mich aber jetzt dem Studium der Medizin zu. Zu Beginn des Sommer-Semesters 1927 legte ich an der Universität Würzburg mein medizinisches Vorexamen ab. Da mir von den dem Studium der Chemie gewidmeten Semestern 2 Semester auf meine medizinische Studienzeit angerechnet wurden, meldete ich mich nach vier, in Würzburg verbrachten klinischen Semestern im Frühjahr 1929 in Würzburg zur ärztlichen Prüfung.